EINE NEUE METHODE ZUR BESTIMMUNG DER UROBILINKÖRPER IM MENSCHLICHEN SERUM UND HARN MIT DEM EHRLICH'SCHEN ALDEHYDREAGENZ

GÜNTHER FRÖHLICH

1971

Aus dem Institut
für Hämatologie der GSF, Assoziation Euratom, München
(Leiter: Professor Dr. W. Stich)

und der
I. Medizinischen Klinik der Universität München,
Abteilung für Hämatologie
(Vorstand: Professor Dr. W. Stich)

EINE NEUE METHODE ZUR BESTIMMUNG DER UROBILINKÖRPER IM MENSCHLICHEN SERUM UND HARN MIT DEM EHRLICH'SCHEN ALDEHYDREAGENZ

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnmedizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Günther Fröhlich
aus Isen/Obb.

München 1971

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W.Stich
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gewidmet

meinen Eltern

An dieser Stelle sei Herrn Prof. Dr. W. Stich sowie Herrn Dr. M. Schmidt für das interessante Thema der Arbeit sowie die wertvolle materielle und ideelle Unterstützung herzlich gedankt.

I. Einleitung

Historisches betreffend die Urobilinoide
und Fragestellung

II. Material und Methodik

1. Material

2. Methodik
   a) Serumurobilinkörper
   b) Harnurobilinkörper
   c) Kontrolle und Eichung der Methode

III. Ergebnisse

1. Normalfälle
   a) Quantität und Verhältnisse von Urobilinoidgehalt in Serum und Urin
   b) Tagesprofile bei Patienten ohne pathologische Befunde

2. Pathologische Werte
   a) Virushepatitis
   b) Stichproben weiterer hepatischer und hämatologischer Erkrankungen

IV. Diskussion

V. Zusammenfassung

a) deutsch
b) englisch

VI. Literatur

Lebenslauf

I. Einleitung

Urobilin wurde 1868 von JAFFE in der Galle und im ikterischen Harn entdeckt. Das Chromogen des Urobilins wurde 1887 von LE NOBEL als Urobilinogen bezeichnet. Schon vorher hatten 1871 VAN LAIR und MASIUS aus Faeces einen urobilinähnlichen Farbkörper festgestellt, den sie Sterkobilin nannten. 1887 entwickelte F. v. MÜLLER die Lehre von der intestinalen Urobilinbildung. 1934 gewann WATSON kristallines Sterkobilin aus Faeces. H. FISCHER u. HALBACH zeigten dann 1935/36, daß sich das Sterkobilin vom Urobilin durch seine optische Aktivität und seinen Mehrgehalt an 4 H-Atomen unterscheidet. 1936 wurde das Urobilin von W. SIEDEL und MEIER synthetisiert. 1944 fand BAUMGÄRTEL den biogenetischen Dualismus von Urobilinogen und Sterkobilinogen: Das Sterkobilinogen entsteht bakteriell fermentativ, das Urobilinogen zellulär-fermentativ.

Urobilinoide wurden in Galle, Faeces und Harn bei Normalpersonen, im Blut bei pathologischen Fällen nachgewiesen.

Der Nachweis der Serumurobilinkörper bei Normalpersonen bereitete große Schwierigkeiten. Mit Ausnahme einer unveröffentlichten Arbeit (BUNGENBERG DE JONG 1961) wurden fluorometrische Methoden (Grünfluoreszenz des Zn-Komplexes) angewendet.

Eigenschaften der Urobilinoide:

Sie gehören zu der Gruppe der Gallenfarbstoffe, die der Galle die typische Farbe verleihen. Einzelne Gallenfarbstoffe besitzen farblose Chromogene. Sie sind meist gut in Chloroform löslich, reine Lösungen zeigen typische Absorbtionsspektren.

Stoffwechsel der Urobilinoide:

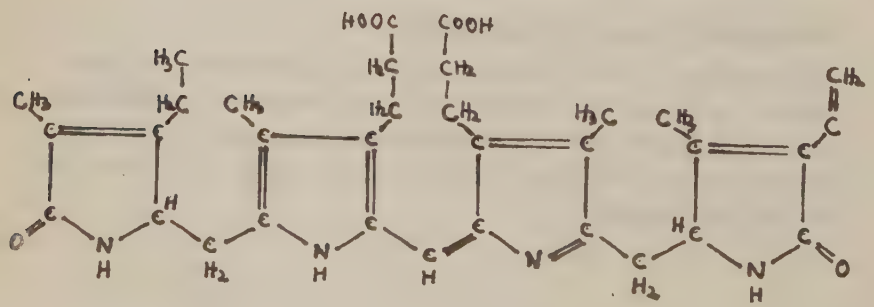
Die Urobilinkörper entstehen auf dem Weg des Hämabbaus. Dieser kommt in Gang, wenn die Katalase der Erythrozyten inaktiviert wird. Damit wird das Häm für oxidative Kräfte angreifbar. Der Abbau erfolgt im RHS, vor allem in der Leber und Milz und wohl auch im Knochenmark. Der Ort ihrer Entstehung ist sowohl in den Gallenwegen wie auch im Darm. Für den Urobilingehalt des Urins von Normalpersonen ist der unter Umgehung des Pfortaderkreislaufes in den großen Kreislauf aufgenommene Teil der Urobilinkörper verantwortlich: Ein geringer Betrag von Urobilinogen wird aus dem Intestinaltrakt reabsorbiert, wird durch die Leber wieder ausgeschieden oder erscheint im Urin.

Funktion der Urobilinoide:

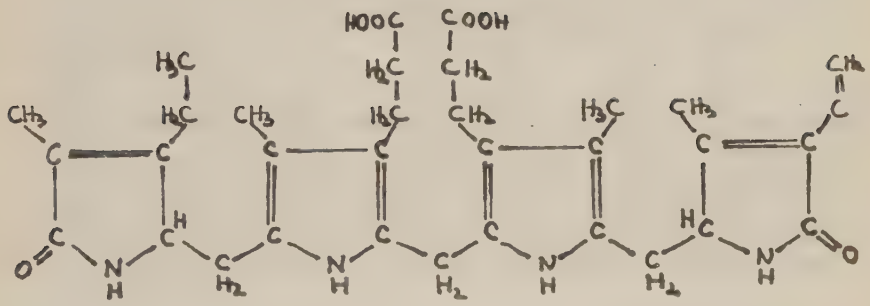
Sie haben keine selbständige Funktion, sondern üben höchstens, wie das Hämoglobin selbst und die anderen Hämoglobinabbaustufen, einen fördernden Reiz auf die Erythropoese aus.

Chemische Struktur:

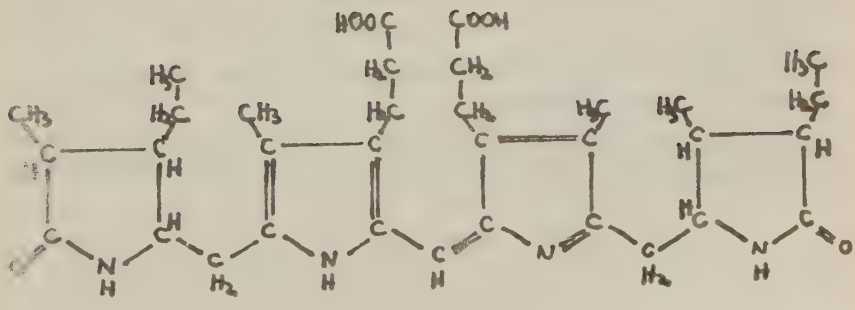
d-Urobilin



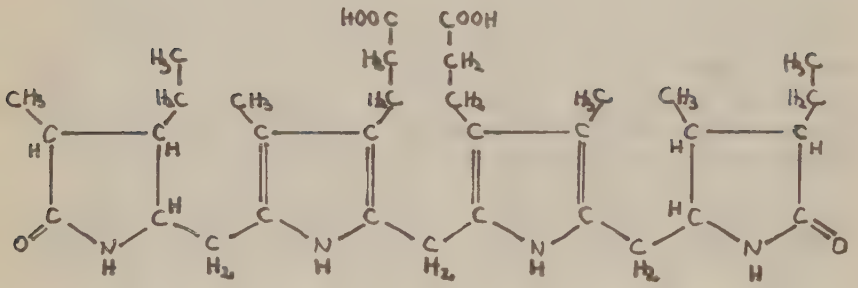
d-Urobilinogen



Sterkobilin



Sterkobilinogen



Fragestellung dieser Arbeit:

Eine Methode zur Blut- und Urinurobilinoidbestimmung auszuarbeiten, die

a) gut reproduzierbare Ergebnisse auch bei Normalpersonen erbringt,

b) möglichst wenig Untersuchungsgut benötigt (besonders bei Bluturobilinkörpern),

c) relativ kurze Analysendauer sowie geringen apparativen Aufwand erfordert.

II. Material und Methodik

1. Material

Zur Verwendung für die Bluturobilinoidbestimmung gelangte 6 - 10 ml Serum, das aus frisch entnommenem Cubitalvenenblut gewonnen wurde. Bis zur Untersuchung Aufbewahren des Serums bei ca -25°C.

Zur Urinurobilinoidbestimmung wurden 38 ml eines 24 Stunden-Urins verwendet. Als Normalfälle dienten Patienten der Universitätsklinik München ohne hepatologische und hämatologische Erkrankungen. Spender für pathologische Werte waren Patienten derselben Klinik mit akuten Virushepatitiden.

2. Methodik

a) Serumurobilinoide

Ungefähr 20 - 25 ml venösen Bluts werden nach kurzem Stehen bei 3000 U/min zentrifugiert. 10 ml des überstehenden Serums werden mit 100 ml Methanol ca 5 min gut durchgeschüttelt. Anschließend wird das Gemisch filtriert und das Methanol des Filtrats bis zum wäßrigen Rückstand mit einer Wasserstrahlpumpe abgedunstet. Durch einen Trichter gelangt der wäßrige Rückstand in einen 50 ml Erlenmeyerkolben. Mit 10 ml aqua dest. gut durchspülen. Hierauf erfolgt die Zugabe von 6 ml 12 %iger NaOH und 6 ml 16% Ammoniumeisen(II)sulfatlösung, die frisch angesetzt sein muß. Mit aqua dest. wird der Kolben bis zum Rand gefüllt und zum sicheren Abschluß gegen Luftsauerstoff nach Zugabe von 2 Tropfen Petroleum gut verschlossen. Durchschütteln! Dieser Ansatz steht 8 - 24 Stunden im Dunkeln. Dann wird der Inhalt des 50 ml Kölbchens auf 2 Zentri-

fugenglöser verteilt und ca 5 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Die Überstände der Zentrifugengläser werden in einen Scheidetrichter dekantiert. Inzwischen wurden 80 ml Äther mit 5 ml Eisessig versetzt. Der wäßrige Scheidetrichterinhalt wird 2 mal mit je 40 ml Eisessigäther extrahiert. Extraktionsdauer je ca 30 Sekunden. Anschließend werden die Ätherextrakte im Scheidetrichter vereinigt und mit je 40 ml aqua dest. 4 mal gewaschen. Unter Zurücklassung jeglicher Wassertropfen wird der Ätherextrakt in einen 100 ml Rundkolben dekantiert. Unter ständigem Rühren mit einem Glasstab wird hierauf der Äther bis auf 8 - 10 ml in einem Wasserbad bei 50 - 40°C abgedunstet. Diesen Rest dekantiert man in ein 20 ml Schliffreagenzglas, worauf er im Wasserbad unter ständigem Rühren bis auf 1 - 1/2 ml reduziert wird. Es erfolgt die Zugabe von 0,05 ml Ehrlich-Aldehyd-Reagens mit einer 0,05 ml Marburg-Mikropipette. 2 Minuten kräftig schütteln, dann Zugabe von 0,15 ml Na-Azetat (gesättigt) mit 0,05 ml Marburg-Mikropipette (3 x 0,05 ml). Nach ca 1 minütigem Schütteln die 0,2 ml Meßlösung mit kleiner Pipette (1 ml Enzympipette) in Mikroküvette einfüllen. Messung mit registrierendem Spektralphotometer (Spectronic 505, Bausch & Lomb). Die Messung wird bei 450 mμ begonnen. Nach graphischer Messung der Extinktion - Ermittlung der Extinktionshöhe bei 560 mμ in der Regel durch Anlegen einer Tangente (Abzug des Leerwertes); bei hohen Extinktionen bei 610 mμ (wahrscheinlich andere Pyrole!) durch Auszeichnen der Kurven und entsprechende graphische Bestimmung des Leerwertes - erfolgt die Berechnung der Urobilinkörperkonzentration.

Beispiel einer Serumextinktionskurve siehe Abb. 1.

Berechnung:

Mikrogramm/ml Lösung = Extinktion x 9,1

$E_m \cdot 9{,}1 \cdot 0{,}2 \cdot 10$ = γ% Urobilinkörper

(0,2 ml Meßlösung)

$E_{m(1\ cm)} \cdot 18{,}2$ = γ% bzw. µg% Urobilinkörper im Serum

E_m = Mittelwert der graphischen Messungen (es empfiehlt sich, die Messungen an 2 - 3 Kurven derselben Substanz vorzunehmen)

Sowohl beim Serum wie auch beim Urin ist darauf zu achten, daß vor der Aldehyd-Reagens-Zugabe die Probe auf Zimmertemperatur abgekühlt ist, da sonst Verfälschungen durch Indoxyl hervorgerufen werden (GÖSSNER). Ehrlich-Reaktion in der Wärme!

b) Harnurobilinkörper

38 ml eines 24 Stundenharns werden in ein 50 ml Erlenmeyerkölbchen dekantiert. Es erfolgt die Zugabe von 6 ml 12 % NaOH und darauf 6 ml einer frisch zubereiteten Lösung von 16 % Ammoniumeisen(II)sulfatlösung. Der Kolben wird mit aqua dest. bis zum Rand gefüllt und nach Zugabe von 2 Tropfen Petroleum luftdicht verschlossen. Bis zur Weiterverarbeitung wird 8 - 24 Stunden gewartet, wobei der Kolben im Dunkeln steht. - Wieder, wie beim Serum, wird der Inhalt des Kölbchens auf 2 Zentrifugengläser verteilt und 5 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Die Überstände werden in einen Scheidetrichter dekantiert und zweimal mit je einer Hälfte des Gemisches aus 80 ml Äther und 5 ml Eisessig extrahiert. Die Extraktionsdauer beträgt jeweil ca 30 sec.

Danach werden die Ätherextrakte im Scheidetrichter vereinigt und zweimal kurz mit je 40 ml aqua dest. gewaschen. Unter Zurücklassen jeglicher Wassertropfen wird der Extrakt in einen 100 ml Rundkolben dekantiert und dort im Wasserbad bei 50 - 60°C bis auf ca 15 - 20 ml unter ständigem Rühren mit einem Glasstab eingedunstet. Dieser konzentrierte Extrakt wird in einen 50 ml Scheidetrichter dekantiert. Es erfolgt die Zugabe von 0,25 ml Ehrlich's Aldehyd-Reagens und zweiminütiges kräftiges Schütteln. Anschließend pipettiert man 0,75 ml gesättigtes Na-azetat dazu und schüttelt nochmals ca eine Minute. Die Messung mit graphischer Registrierung der Meßlösung (1 ml) erfolgt in 1 cm-Normalküvetten bei 560 mμ im Photometer (Spectronic 505, Bausch & Lomb). Die Auswertung entspricht der der Serumurobilinkörper.

Berechnung:

Mikrogramm/ml Meßlösung = Extinktion x 9,1

$E_m \cdot 9,1 \cdot 2,63$ = μg% bzw. γ% Harnurobilinkörper

(1 ml Lösung, 38 ml Harn)

E_m = Extinktionsmittelwert

Beim Schütteln auftretende Emulsionen werden durch weitere Eisessigzugabe zerstört; eine sichere Trennung gelingt durch Zentrifugieren.

c) Kontrolle und Eichung der Methode

Um die Methode auf ihre Zuverlässigkeit zu prüfen, erfolgte eine Kontrolle mit einer Testreihe von 9 Sera der gleichen Normalperson, die einer Blutprobe entstammten.

Tab. 1: Urobilinkörperkonzentration bei 9 identischen Proben

Serum Nr.	Extinktion	E_m	µg% = γ% Urobilinkörper
1	0,08 0,08	0,08	1,46
2	0,09 0,092	0,09	1,64
3	0,07 0,07	0,07	1,27
4	0,073 0,078 0,085	0,079	1,44
5	0,09 0,08	0,085	1,55
6	0,07 0,073	0,071	1,29
7	0,085 0,08 0,095	0,082	1,49
8	0,065 0,07	0,068	1,24
9	0,08 0,07 0,075	0,075	1,37

Die mittlere Urobilinkörperkonzentration ergab sich zu 1,41 γ%. Die methodische 2 σ-Abweichung beträgt ± 18 % (Abb. 2).

Bei dieser Testreihe erwies es sich auch, daß eine längere Lagerung der Proben in gefrorenem Zustand - Proben wurden in mehrtägigen Intervallen zur Untersuchung entnommen - ohne Bedeutung für die Ergebnisse der Urobilinkörperbestimmungen ist.

Es ist zu empfehlen, einen einmal begonnenen Versuch ohne Verzug zu beenden, da, was auch manchmal ohne erkennbaren Grund geschieht, besonders bei Verzögerung eine hohe Extinktion bei 610 mμ auftaucht, die das graphische Entnehmen der 560 mμ Extinktion der Urobilinkörper erschwert. Hierbei ist meist das Anlegen einer Tangente nicht mehr möglich. Die sich stark überschneidenden Extinktionskurven müssen erst ausgezeichnet werden, um exakte Werte zu erreichen.

III. Ergebnisse

1. Normalfälle

a) Konzentrationen der Urobilinkörper im Serum und Urin

Die Serum- und Harnurobilinkörperkonzentrationen bei 17 Normalpersonen können der Tab. 2 und Abb. 3 entnommen werden.

Tab. 2:

	Serum γ%	Urin γ%	Urin/die [µg]
1	2,002	2,393	26,323
2	5,824	1,436	16,514
3	1,6	1,436	11,488
4	3,276	10,968	65,808
5	0,546	1,436	8,616
6	0,546	* 45,467	* 318,389
7	6,552	10,25	102,5
8	3,094	2,393	19,144
9	2,366	0,479	2,485
10	1,092	1,914	11,484
11	2,912	1,675	11,725
12	0,84	3,111	31,11
13	2,548	5,793	40,551
14	2,45	9,532	52,426
15	0,546	1,197	5,985
16	1,274	8,132	97,584
17	1,82	1,914	22,585

* eliminiert

Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
2,3 ± 1,7 (σ)	6,4 ± 10,7 (σ)	52,1 ± 77,4 (σ)

Im Gegensatz zu früheren Methoden (siehe Punkt IV) bewegen sich die Serumurobilinkörperquantitäten bei Normalfällen in erheblich niedrigeren Konzentrationsbereichen zwischen 0,5 und 8 γ%. Alle Proben ergaben einen positiven Urobilinkörpernachweis, was dafür spricht, daß sich physiologischerweise, wenn auch wenig, so doch immer geringe Mengen Urobilinoide im Blut befinden.

Die Urinurobilinkörpermengen tendieren zu einer größeren Schwankungsbreite. Die Ursache höherer Werte könnten in einer Obstipation der betreffenden Patienten zu suchen sein. Die Schwankungsbreite beträgt 0,5 - 11 γ% (Ausnahme Probe 6: 45,467 γ%). Obwohl die Urinproben am gleichen Tag wie die Blutproben gesammelt wurden, läßt sich keine Korrelation zu den Serumurobilinkörpern feststellen. - Auch die Tagesmenge der Harnurobilinkörper, verglichen mit den korrespondierenden Konzentrationswerten von Urin und Serum, läßt keine sichere Korrelation erkennen.

b) Tagesprofile bei Patienten ohne pathologische Befunde

In diesem Zusammenhang war von Interesse, ob Serumurobilinkörpertagesprofile tageszeitliche Konzentrationsschwankungen erkennen lassen.

Es wurden 5 Normalpatienten an einem Tag viermal Blut abgenommen und die Sera verarbeitet. So entstand eine Versuchsreihe mit folgenden Ergebnissen:

Tab. 3:

Proband	Uhrzeit	γ% Urobilinkörper
1	9	2,002
	12	1,092
	15	nicht meßbar
	19	0,728
2	9	3,094
	12	3,438
	15	2,366
	19	1,456
3	9	3,438
	13	1,274
	15	2,912
	19	1,638
4	10	2,548
	14	4,004
	18	3,438
	22	2,184
5	9	4,732
	12	3,640
	15	3,094
	19	5,642

Wie Abb. 4 verdeutlicht, ist der Serumurobilinkörpergehalt des Menschen während des Tages erheblichen Schwankungen ausgesetzt. Mit Ausnahme von Proband 5 ist von Morgen- nach Abendwerten eine leicht abnehmende Tendenz festzustellen, was aber bei der Probandenzahl keinen Schluß auf Allgemeingültigkeit zuläßt.

Die tageszeitliche Schwankung der Serumurobilinkörperkonzentrationen um den Tagesmittelwert (9 - 19^{h} betrug

bei 5 Personen 52 - 102 %. Die Streubreite (2 σ) lag bei 73 %. Der Vergleich der Konzentrationen um 9^h, 12^h, 15^h und 19^h ergab keine signifikanten Unterschiede.

2. Pathologische Werte.

Es wurden einige Fälle mit hepatischen und hämatologischen Erkrankungen untersucht, vorzugsweise Virushepatitiden.

a) Virushepatitis

Die Urobilinkörperkonzentration bei dieser Erkrankung ist besonders im Urin stark erhöht. Hierbei wurden Konzentrationen im Harn bis zu 500 γ% gemessen. Zur Messung kamen 7 Patienten. Die Konzentrationswerte sowie Mittelwerte und die Signifikanz gegen Normalpersonen sind der Tab. 4 zu entnehmen.

Tab. 4:

	Serum γ%	Urin γ%	Urin/die[µg]
1	8,19	502,58	11306,93
2	4,37	50,25	1608,0
3	12,93	62,42	811,46
4	9,65	69,40	902,2
5	4,19	86,54	2390,58
6	10,56	nicht meßbar	nicht meßbar
7	24,57	173,49	3469,8
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
	10,6 ± 6,9 (σ)	71,4 ± 21,0 (σ)	3414 ± 5154 (σ)
	Signifikanz gegen Normalpersonen	Signifikanz gegen Normalpersonen	Signifikanz gegen Normalpersonen
	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Die Harnurobilinkörper sind mit 71,4 ± 21,0 (σ) µg% Konzentration bzw. 3414 ± 5154 (σ) µg% Tagesausscheidung bei infektiöser Hepatitis gegenüber der Norm stark erhöht.

b) Stichproben weiterer hepatischer und hämatologischer Erkrankungen

Tab. 5:

	morbus	γ% Urobilinkörper Serum	Urin
1	lupus erythematodes	4,19	6,46
2	Lebercirrhose	3,82	0,95
3	chronische Cholangitis	4,73	1,91
4	Thrombopenia	2,45	7,66
5	hämolytische Anämie	6,55	16,99

IV. Diskussion

TERWEN hat eine quantitative Methode zur Harnurobilinkörperbestimmung mit dem Ehrlich'schen Aldehyreagenz angegeben, die von HEILMEYER und KREBS (1925) modifiziert wurde, aber nur für Urin angewendet wurde. Hierbei werden Urobilin und Sterkobilin zu ihren farblosen Chromogenen Urobilinogen und Sterkobilinogen durch Ammoniumeisen(II)sulfat reduziert und photometrisch gemessen. Im Gegensatz zu den hierbei angegebenen Urinnormalwerten von 0,1 - 2,0 mg/die liegen die entsprechenden Werte bei unserer Methode viel niedriger. Aus Vorversuchen ergab sich in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (TORBEN K. WITH), daß diese Methode in dieser Form zur Serumurobilinkörperbestimmung nicht geeignet ist. Ein weiterer Test für Urinurobilinogen wurde von WATSON (1944) angegeben. Er gilt als halbquantitativ, bringt aber selbst bei hohen Graden von Hyperurobilinogenurie 15 % fälschlich negative Resultate.

Eine zweite Methode zur Urobilinoidbestimmung ist die erstmals von SCHLESINGER (1903) angegebene Fluoreszenzreaktion. Diese beruht auf der Grünfluoreszenz, welche die Urobilinoide als Zinkkomplexsalz geben. So empfindlich diese Reaktion ist (KAISER-SPAETH 1937), hat sie doch erhebliche Nachteile, da andere Stoffe und Staubpartikel zu Verfälschungen führen. M.A. BLANKENHORN hat 1928 eine fluorometrische Methode zur quantitativen Urobilinbestimmung im Blut angegeben. Nach ihm kann auch im Normalserum durchschnittlich 0,28 mg% Urobilin nachgewiesen werden.

In den letzten Jahren sind zwei Methoden zur quantitativen Serumurobilinoidbestimmung ausgearbeitet worden. Die Methode von LOZZIO und ROYER (1962) stellt eine verfei-

nerte Fluoreszenztechnik der oxidierten Urobilinkörper ($FeCl_3$) dar. Eine von BUNGENBERG DE JONG (1961) bearbeitete Methode, basierend auf der Ehrlich'schen Aldehydreaktion, war nie veröffentlicht worden (persönliche Mitteilung).

Die Serumurobilinkörperkonzentration nach LOZZIO und ROYER (15,1 ± 10,1 γ%) und BUNGENBERG DE JONG (10 - 100 γ%) sowie bei unseren eigenen Untersuchungen (2,3 ± 1,7 γ%), liegen erheblich niedriger als die von BLANKENHORN (0,28 mg%) bestimmten Werte. Die höheren Konzentrationsangaben nach BLANKENHORN sind durch methodische Fehler der relativ störanfälligen Fluoreszenzmethode bedingt.

Die relativ geringe tageszeitliche Schwankung der Serumurobilinkörperkonzentration zeigt keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der verschiedenen Probeentnahmezeiten, so daß wesentliche zeitliche Unterschiede der Serumurobilinkörperkonzentration unwahrscheinlich erscheinen.

V. Zusammenfassung

Es wurde eine Mikromethode zur Bestimmung der Serumurobilinkörper bei einem Serumbedarf von 5 - 10 ml Serum entwickelt. Nach Methanolextraktion und Reduktion wurden die Urobilinkörper in Eisessigäther aufgenommen und nach Ehrlichreaktion in wäßriger Lösung spektralphotometrische Konzentrationsbestimmungen durchgeführt. Die Serumurobilinkörperkonzentration bei Normalpersonen betrug 2,3 ± 1,7 mikrogramm %, die methodische Streubreite (2 σ) ± 18 %.

Die tageszeitliche Schwankung der Serumurobilinkörperkonzentrationen (9 - 19^h) betrug bei 5 Personen 52 - 102 %. Die Streuung (2 σ) lag bei 73 % um den Mittelwert.

Summary

A micromethod has been developed for the determination of serum urobilinoids at a requirement of 5 - 10 ml serum. After methanol extraction and reduction, the urobilinoids have been transferred to acetic acid ether, and after Ehrlich reaction, spectral photometric concentration determinations were effected in aqueous solution.

The concentration of serumurobilinoids of normal adults was 2,3 ± 1,7 microgramme %, and the methodical 2 σ limits are ± 18 %.

The fluctuations of concentrations of serum urobilinoids throughout the day (9 a.m. - 19 p.m.) has been found as 52 - 102 %. There were five persons tested. The 2 σ limits are 73 % around the average.

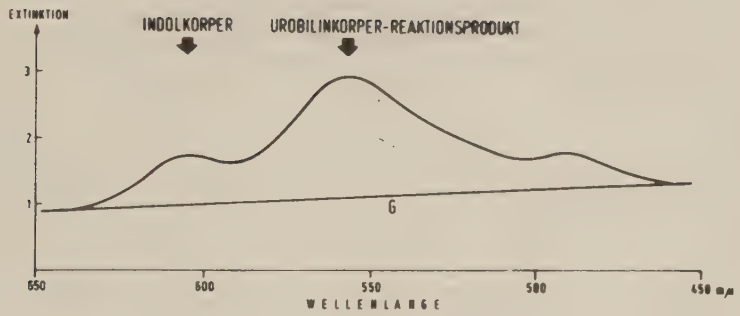


Abb. 1: Extinktionskurve einer Serumurobilinoidprobe.
Abszisse: Extinktion
Ordinate: Wellenlänge
Gerade G : unspezifische Extinktion

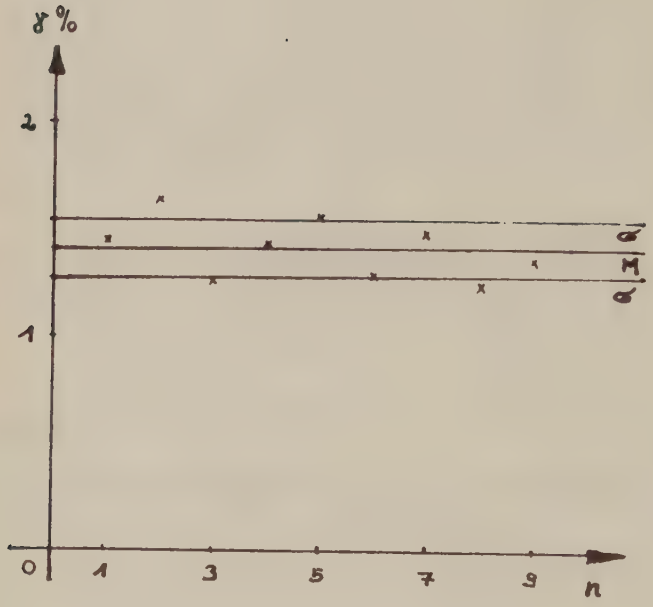


Abb. 2: Streuung der Serumurobilinkonzentrationswerte bei 9 identischen Proben.
Abszisse: Probennummer
Ordinate: Konzentration
Mittelwertsgerade mit σ-Schranke

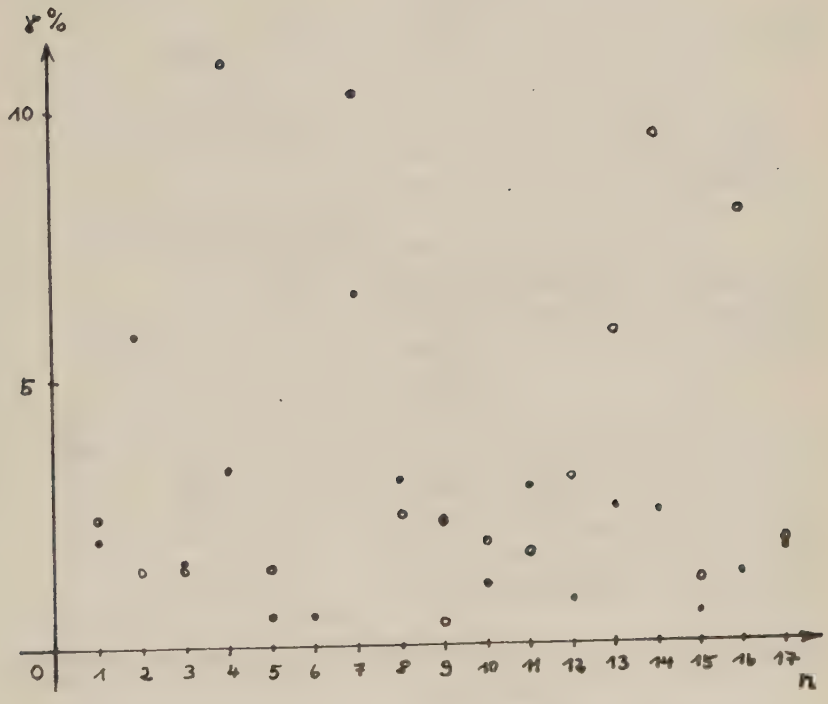


Abb. 3: Serum- und Urinurobilinkörperkonzentration bei Normalpersonen

Abszisse: Probennummer

Ordinate: Konzentration

● Serumurobilinoide

○ Urinurobilinoide

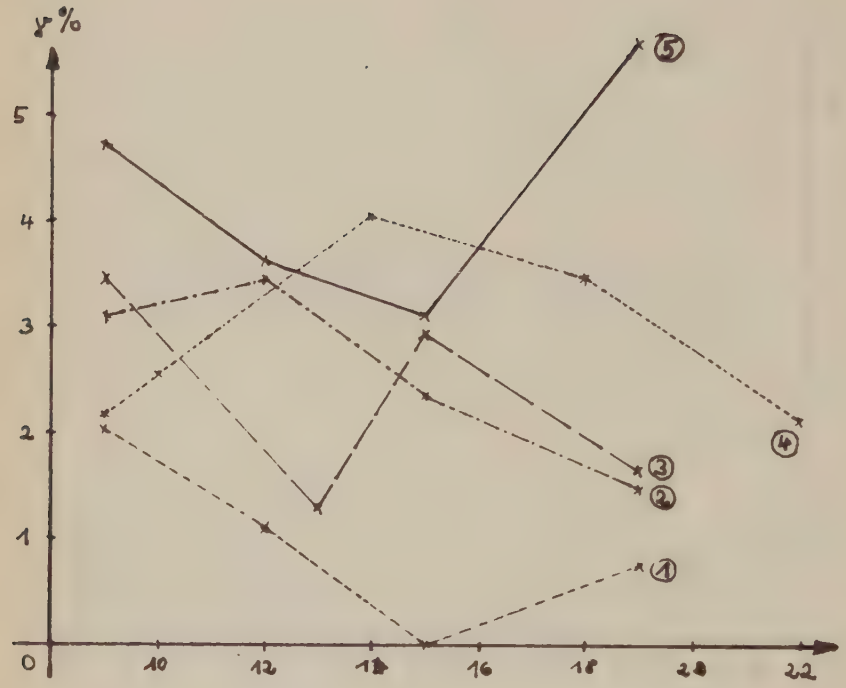


Abb. 4: Tagesprofile der Serumurobilinkörper
Abszisse: Tageszeit
Ordinate: Konzentration

VI. Literaturangaben

BLANKENHORN, M.A. — Blood Urobilin. Journal of Biological Chemistry 80, 477 (1928)

FLORKIN, M., STOTZ, E.H. — Comprehensive Biochemistry. Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1963

HOPPE-SEYLER/THIERFELDER — Handbuch der physiologischen und pathologischen chemischen Analyse. 10. Auflage, Bd. 4, 2, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953

STICH, W. — Biochemie und Funktion des Hämoglobins und verwandter Stoffe. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, 2, Stoffwechsel II, Springer-Verlag, Heidelberg 1957

STICH, W. — Die klinischen Gallenfarbstoffreaktionen. 1. Die Ehrlich'sche Aldehyd-Reaktion, Röntgen- und Laboratoriumspraxis. S. Hirzel-Verlag, Stuttgart 1951

STICH, W. — Die klinischen Gallenfarbstoffreaktionen. 2. Die Schlesinger'sche Fluoreszenzreaktion, Röntgen- und Laboratoriumspraxis. S. Hirzel-Verlag, Stuttgart 1952/53

WINTROBE, M.M. Clinical Hematology.
Lea and Felbinger, Philadelphia
1957

WITH, F.K. Bile Pigments.
Chemical, Biological and Clinical
Aspects.
Academic Press, New York-London
1968

L e b e n s l a u f

Am 16.5.1944 wurde ich als Sohn des jetzigen Lehrers Günther Fröhlich sen. und seiner Gemahlin Paula Fröhlich, geb. Kriegisch in Freiwaldau/Sudetenland geboren. 1946 kam meine Familie nach Isen/Obb., wo ich 1958 die Volksschule absolvierte. Anschließend besuchte ich das Deutsche Gymnasium in München und erhielt dort 1965 das Reifezeugnis mit großem Latinum. Im selben Jahr begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Zahnmedizin, legte die zahnärztliche Vorprüfung 1968 mit der Note "sehr gut" ab und stehe jetzt im Staatsexamen.

München, September 1970